

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-210027

(43)Date of publication of application : 18.09.1986

(51)Int.CI.

A61K 9/70

(21)Application number : 60-051479

(71)Applicant : SEKISUI CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 13.03.1985

(72)Inventor : NAKAGAWA TAKASHI
MURASHIMA MASATOSHI
KOBAYASHI KAZUO
KAMIYAMA FUMIO
MATSUMIYA TOSHIHARU

(54) PATH FOR EXTERNAL USE

(57)Abstract:

PURPOSE: Patch for external use having water vapor transmission, etc., using a substrate comprising a resin composition obtained by grafting vinyl chloride and optionally an acrylic acid ester onto an ethylene vinyl acetate copolymer by graft copolymerization as a main component.

CONSTITUTION: A substrate comprises a resin obtained by grafting vinyl chloride and optionally an acrylic acid ester onto an ethylene vinyl acetate copolymer by graft copolymerization (ratio of ethylene vinyl acetate compolymer : vinyl chloride : acrylic acid ester is 100:60W900:0W300; vinyl acetate content in the ethylene vinyl acetate copolymer is 5W70wt%) as a main component. A solution of a pressure-sensitive adhesive is optionally mixed with a drug, cast on a release paper, and dried. The pressure-sensitive adhesive layer is bonded to the substrate, to give patch for external use. Skin irritation during application is minimized by synergistic effect of improved flexibility and proper water vapor transmission of the substrate.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑪ 公開特許公報(A)

昭61-210027

⑫ Int.Cl.
A 61 K 9/70

識別記号

府内整理番号
6742-4C

⑬ 公開 昭和61年(1986)9月18日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 外用貼付剤

⑮ 特願 昭60-51479

⑯ 出願 昭60(1985)3月13日

⑰ 発明者 中川 隆 司	大津市日吉台1丁目2番3号
⑰ 発明者 村島 正敏	大阪府三島郡島本町百山2番2号
⑰ 発明者 小林 和生	大阪府三島郡島本町百山2番2号
⑰ 発明者 神山 文男	京都府乙訓郡大山崎町円明脇山1番地の283
⑰ 発明者 松宮 俊治	新南陽市富田大神312番地の16
⑰ 出願人 積水化学工業株式会社	大阪市北区西天満2丁目4番4号

明細書

1. 発明の名称

外用貼付剤

2. 特許請求の範囲

1. エチレン・酢酸ビニル共重合体に塩化ビニルおよび必要に応じアクリル酸エステルをグラフト共重合させて得られる樹脂組成物を主成分とした支持体を用いた外用貼付剤。

2. 前記エチレン・酢酸ビニル共重合体 100重量部に対し、前記塩化ビニルが60～900重量部そしてアクリル酸エステルが0～300重量部の割合で配合される特許請求の範囲第1項に記載の外用貼付剤。

3. 前記エチレン酢酸ビニル共重合体中の酢酸ビニル含量が5～70重量部である特許請求の範囲第1項に記載の外用貼付剤。

4. 前記支持体の片面に薬物を含有した粘着剤層を設けた特許請求の範囲第1項に記載の外用貼付剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は外用貼付剤、特に、適度な透湿性を有し密封効果に優れた外用貼付剤に関する。

(従来の技術)

外用貼付剤は、消炎鎮痛用、皮膚疾患治療用あるいは循環器系治療用などとして身体に適用される。この外用貼付剤に用いられている柔軟な支持体は、ポリエチレン・軟質ポリ塩化ビニル、エチレン・酢酸ビニル共重合体、ポリウレタンなどである。このような支持体を有する貼付剤は、汗を密封することにより薬物を経皮吸収する密封療法として、用いられている。しかしながら、この密封療法による貼付剤の使用は皮膚にむれを引き起こし赤発や浮腫などの原因になったり、汗により貼付剤がはがれるなどの欠点を有する。特に、貼付剤を腕部に貼付する場合には、これはがれが生じ易くなる。このような欠点を解消するために、特公昭53-33984号公報、特開昭56-20514号公報、特開昭56-51412号公報などにも開示されているように、不織布や透湿性ウレタンのような透

透湿性に優れた支持体を用いることが提案されている。しかし、このような透湿性の支持体を用いると、薬物の経皮吸収性が低下し密封効果が低下するため、密封療法が効果的になされなくなる。

(発明が解決しようとする問題点)

本発明は従来の上記問題点を解決するものであり、その目的とするところは、優れた密封効果を有しあつ身体の屈曲部に貼付してもはがれず、しかもかぶれの生じない外用貼付剤を提供することにある。

(問題点を解決するための手段)

本発明者らは、水蒸気密封性を有するために密封効果に優れかつ皮膚の伸縮に対応しうる低弾性率を有するために人体の屈曲部に貼付してもはがれない新規な支持体材料を見出し、それにより本発明を完成した。

本発明の外用貼付剤は、エチレン・酢酸ビニル共重合体に塩化ビニルおよび必要に応じアクリル酸エステルをグラフト共重合させて得られる樹脂組成物を主成分とした支持体を用いてなり、それ

により上記目的が達成される。

外用貼付剤に要求される物性は、一般に、支持体への薬物の移行または透過がないこと；適度の水蒸気透湿性を有すること；適度の柔軟性を有すること；耐水性・耐薬品性を有すること；熱および光に安定であることなどである。従来の貼付剤に用いられた支持体を構成する例えばポリエチレンやエチレン・酢酸ビニル共重合体フィルムなどは、上記物性をほぼ満たしているが、水蒸気透過性が小さい（一般に、 $100 \text{ g/m}^2/24\text{hr}$ 以下）。このため、貼付時にははがれやすい。また、軟質ポリ塩化ビニルは上記物性をほぼ満足しているが、可塑剤の粘着剤への移行や粘着剤層と支持体との界面への浸み出しにより、粘着物が変化したりあるいは粘着剤層と支持体の接着不良が生じるという問題がある。支持体への薬物の移行は可塑剤のゆえに一般に増大する。また、ポリウレタンはその組成を調整することで上記物性を充足しうるが、一般に、薬物の溶解性が大きく薬物の移行が生じやすい欠点を有する。

本発明の貼付剤に用いられる支持体は、上記物性をことごとく充足している。その薬物移行性は軟質ポリ塩化ビニルおよびポリウレタンに比較して小さい。このことは、本発明に用いる支持体が広範囲の種類の薬物に対して適用可能な支持体であることを示している。また、その水蒸気透湿性は樹脂組成物の組成比によって変わる。より具体的には、エチレン・酢酸ビニル共重合体やアクリル酸エステルの組成比が塩化ビニルにくらべて増大するほど、得られる支持体の水蒸気透湿性が大きくなる。一般には、支持体の厚みが $50 \mu\text{m}$ のとき、その透湿度は $100 \sim 300 \text{ g/m}^2/24\text{hr}$ となる。透湿度がこの範囲にある支持体を用いたとき、得られる貼付剤は適度の密封効果を有し粘着剤中の薬物は好適に経皮吸収される。また、適度の透湿性を有するため、この貼付剤が汗により皮膚からはがれることもない。

本発明の貼付剤に用いられる支持体の柔軟性は樹脂組成により適宜調整され得る。アクリル酸エステルの組成量をエチレン・酢酸ビニル共重合体

に対し増加してゆくことにより支持体の柔軟度が向上する。一方、塩化ビニルの組成量をエチレン・酢酸ビニル共重合体に対し減少させるにつれて、支持体の柔軟度が向上する。本発明における支持体の柔軟性は、50%弾性率で $10 \sim 150 \text{ cm}/\text{kg}$ の範囲を示すように調整するのがよい。この弾性率が小さいほど、貼付剤は皮膚の伸縮に追従した対応が容易になり、したがって皮膚への良好な密着性を示しうる。屈曲部に適用した場合の違和感も少なくなる。この優れた柔軟性と上記の適度な透湿性とによる相乗効果により、貼付時の皮膚刺激性は極小となる。

本発明における支持体は、また、軟質ポリ塩化ビニルなどと違って、可塑剤を用いていない。このため、軟質ポリ塩化ビニルなどで生じる可塑剤の浸み出しや粘着剤への移行により、粘着剤と支持体との間の接着不良および／もしくは粘着物の変化の生じるおそれがない。

本発明の支持体の主成分であるエチレン・酢酸ビニル共重合体に塩化ビニルおよび必要に応じア

クリル酸エステルをグラフト共重合させて得られる樹脂は、エチレン・酢酸ビニル共重合体 100重量部に対し、塩化ビニル60～900重量部、好ましくは90～350重量部そしてアクリル酸エステルは0～300重量部、好ましくは10～180重量部をグラフト重合させて得られる。エチレン・酢酸ビニル共重合体中の酢酸ビニル含量は5～70重量%，好ましくは20～60重量%である。アクリル酸エステルとしてはアクリル酸アルキルエステルが主として用いられ、アルキル基の炭素数は通常C₁～C₄である。

エチレン酢酸ビニル共重合体に塩化ビニルをグラフト重合させるには、好ましくは、エチレン酢酸ビニル共重合体、塩化ビニル、水、分散剤、および必要に応じて塩化ビニルと共に重合し得る单量体、エチレン酢酸ビニル共重合体を溶解する有機溶剤等を混合し、水性懸濁液として、ラジカル重合開始剤を用いて重合反応させる。分散剤としては、例えば、公知の部分塩化ポリ酢酸ビニル、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、

ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン等が用いられる。また、有機溶剤としては1,2-ジクロロエタン等が用いられる。ラジカル重合開始剤としては、ラウロイルバーオキサイド、ベンゾイルバーオキサイド、アツビスイソブチロニトリル、1-ブチルバーオキシジカルボネート等が用いられる。これら分散剤、有機溶剤および重合開始剤は、従来より塩化ビニルの水性懸濁重合に用いられており、本発明においても、これらを含め、この技術分野において従来から用いられているものが、特に制限なく適宜に用いられる。

このようにして水性懸濁液中で塩化ビニルをグラフト重合させた後、グラフト重合体を沈降させ、脱水、乾燥して、本発明による樹脂組成物を得る。また、エチレン酢酸ビニル共重合体のグラフト重合は水性乳化重合によても行うことができる。この場合にも、よく知られている塩化ビニルの乳化重合に準じればよく、乳化剤、分散剤、重合開始触媒等は適宜に選ばれる。得られたラテックスから樹脂組成物を分離するには常法による。

上記樹脂組成物には、必要に応じて、安定剤、可塑剤、活性剤、抗酸化剤などが配合される。各樹脂は通常用いられている懸濁重合や乳化重合によって製造せられ、これらの配合物は押出、射出、流延、プレス、吹込の各成形によってフィルム状とされる。溶融されて成形される場合は、110℃～180℃の加熱温度下で溶融されフィルムに成形される。溶液から流延する場合は、トルエン、テトラハイドロフランなどの溶剤に溶解されてのち、撹拌乾燥してフィルムにされる。

貼付剤に用いられる粘着剤は特に限定されず、ゴム系粘着剤、アクリル系粘着剤、シリコン系粘着剤等が適宜用いられる。ゴム系粘着剤としては、例えば、ポリイソブレン；ポリブテン；ステレン・ブタジエンプロック共重合体；ステレン・イソブレンプロック共重合体等があり、粘着付与樹脂と共に用いられる。アクリル系粘着剤は炭素数4～12のアルキル基を有するアクリル酸アルキルエステルを主成分としており、他に種々のアクリル酸エステルやメタアクリル酸エステルその他のビニ

ルモリマーの共重合体を含有している。シリコン系粘着剤は、例えば、ジメチルシロキサンを生成分としている。

貼付剤に含有される薬物としては、粘着剤に混合し得て、経皮吸収または経粘膜吸収される薬物であればよく特に限定されない。その例を挙げれば、ステロイド系抗炎症剤としては、コルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、ブレドニゾロン、フルドロキシコルチゾン等がある。非ステロイド系抗炎症剤としては、インドメタシン、ジクロフェナック、メフェナム酸等がある。その他、催眠薬、中枢刺激薬、コリン作動薬、換心症治療薬、抗不整脈、抗高血圧薬、抗凝血薬、抗ヒスタミン薬等も使用可能である。

貼付剤の製法にも特に制限はない。一般に、粘着剤溶液に必要に応じて薬物を混合し、これを剥離紙の上に流延し、乾燥後、支持体を貼り合わせる方法、または粘着剤を加熱溶融下で必要に応じて薬物を混合し、フィルム状に成形してのち、支持体と圧縮させる方法等が採られる。支持体上の

粘着剤層には、さらに必要に応じて、粘着剤層を保護するための剥離紙が設けられる。この支持体の厚みは、通常、20～250μmが用いられる。粘着剤の厚みは、通常、30～150μmが用いられる。水蒸気透湿度は、これらの厚みが増大するほど低下する。特に、貼付剤の水蒸気透湿度は支持体の水蒸気透湿度にはほぼ左右される。支持体の厚みが増大すると柔軟さが減少し貼付中に違和感が生じやすくなる。支持体が薄すぎると、貼付の際に貼付剤の粘着面同士がくっついたり巻きつく等のトラブルが発生しやすくなる。

得られた貼付剤の透湿度の評価は、次のようにして行われる。脱イオン水30mlを入れた開口径が56mmのガラスコップの上面に貼付剤を張りつけ、これを40°Cの恒温槽に24時間放置して後、減水量を測定してその透湿度が評価される。

(実施例)

以下に本発明を実施例について述べる。

実施例1

(貼付剤の調製)

1点：極軽度の紅斑

2点：明らかな紅斑

3点：中等度から強い紅斑

4点：深紅色の強い紅斑に強いか皮形成

一次刺激性インデックスは、0～2を弱い刺激物、3～5を中等度の刺激物、そして、6以上を強い刺激物として示される。その結果を後述の比較例と共に表1に示す。

比較例1

支持体として、ポリエチレン(厚さ50μm)を用いたこと以外は実施例1と同様にして貼付剤を得た。

比較例2

支持体として、ポリエステル繊維からなる不織布を用いたこと以外は実施例1と同様にして貼付剤を得た。

(以下余白)

エチレン40重量%と酢酸ビニル60重量%からなる共重合体40重量部に60重量部の塩化ビニルをグラフト重合させて得られた樹脂組成物を溶融成型により厚み50μmの透明なフィルムを得た。他方、ブチルアクリレート65モル%、2-エチルヘキシルメタクリレート30モル%、ビニルビロリドン5モル%からなる共重合体の酢酸エチル溶液を流延乾燥して厚みが50μmの粘着剤層を得た。この粘着剤層上に上記透明なフィルムを貼り合わせて貼付剤を得た。

得られた貼付剤について皮膚刺激性を評価した。

(皮膚刺激性評価)

脱毛した兎(ニュージーランドホワイト)の背部の正常皮膚と損傷皮膚に貼付剤を貼り、24時間の貼付後の皮膚の紅斑および浮腫の発生状況を5段階法で評価し(ドレイツ法)、一次刺激性インデックスを求めた。

紅斑の程度は下記の規準により点数で判定された。

0点：紅斑なし

		紅斑発生率(12匹中の発生比率)						
		0	1	2	3	4		
一次刺激性インデックス インデックス	紅斑の程度	0/12	4/12	0/12	0/12	0/12		
		7/12	0/12	1/12	4/12	0/12		
実施例1	0.38							
比較例1	0.71							
比較例2	0.17							

表1

いずれも弱い刺激性の範囲内にあるがその弱い刺激性の範囲において適度の水蒸気透湿性を有する支持体よりなる実施例1の貼付剤は、比較例2と同様に、比較例1に比べて低い刺激性を示す。このことは、本発明の支持体が、通気性に優れていると見られる不織布支持体と同様に、刺激性の低いレベルの貼付剤を与えることを示している。本発明の支持体からなる貼付剤は適度な透湿性を有するため、薬物の経皮吸収性を促進する密封効果を有している。同時に、密封化による発汗で貼付剤のはがれや、皮膚かぶれ等の副作用が起こることも少ない。

実施例2

(貼付剤の調製)

実施例1の透明フィルムを支持体として用いた。他方、ブチルアクリレート65モル、2-エチルヘキシルメタクリレート30モル、ダイアセトンアクリルアミド5モルからなる共重合体100重量部を含有する酢酸エチル溶液に、ジクロフェナック10重量部を混合し、これをポリエチレンテレフタレ

ート制膜フィルムに流延乾燥し薬物含有粘着剤層（厚み50μm）を形成した。この粘着剤層の上に上記透明フィルムを貼り合わせて貼付剤とした。この貼付剤について次の試験を行った。

(貼付試験)

人の肘部に3×5cmの貼付剤を貼り、24時間後にはがれの有無の観察およびテープ中の残存薬物量の測定による皮膚移行率を評価した。テープ中の残存薬物量の定量は、テープとメタノールに浸漬し、溶出した薬物を液体クロマトグラフで分離定量することにより行われた。はがれの有無は、全体がはがれた場合を100%、全くはがれなかつた状態を0%として5名の平均値で示された。その結果を後述の比較例と共に表2に示す。

比較例3

支持体として厚さが35μmのエチレン・酢酸ビニル共重合体フィルム（酢酸ビニル含量15重量%）を用いたこと以外は、実施例2と同様にして貼付剤を作製した。

比較例4

ポリ塩化ビニルとポリエスチル系可塑剤とからなる軟質ポリ塩化ビニル支持体（厚み70μm）を用いたこと以外は、実施例2と同様にして貼付剤を作製した。

表2.

	はがれの有無 (%)	皮膚移行率 (%)
実施例2	0	30
比較例3	40	21
比較例4	10	9

以上の結果より、適度な透湿性を有する実施例2の貼付剤の皮膚移行率が最も高い値を示した。これに対し、密封効果があると考えられる比較例3ははがれの発生のため皮膚移行率が低下した。比較例4は、透湿性が実施例2よりやや大きいため、皮膚移行率が低下したと考えられる。

(発明の効果)

本発明の貼付剤は、このように、適度の透湿性を有するために密封効果に優れ、良好な皮膚移行

性と経皮吸収性を示す。密封化による発汗によるはがれや皮膚のかぶれなども生じない。同時に、柔軟性に優れるため、皮膚の伸縮に対応して伸縮しうるため、人体の屈曲部に貼付してもはがれない。優れた透湿性と柔軟性とにより、皮膚刺激性も著しく軽減される。

以上

出願人 横水化学工業株式会社